Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau
(Direktor: Prof. Dr. Gutzeit)

Über die Gültigkeit der Riddle'schen Formel für die Fälle von Perniziöser Anaemie an der Medizinischen Universitätsklinik Breslau

---

Dissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

vorgelegt von

Volker Pelz
aus Lähn (Schlesien)

Breslau 1939

Druck von R. Nischkowsky (v. Heydebrand)

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

---

1. Referent: Doz. Dr. Ammon.
2. Referent: Prof. Dr. Gutzeit.

Dekan: Prof. Dr. Gutzeit.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Die Einführung der Lebertherapie bei perniziöser Anaemie ist eine der bedeutendsten Leistungen der letzten Zeit auf therapeutischem Gebiete. 1925 fanden Whipple und Robscheit-Robbins, daß Leber bei Hunden mit künstlich hervorgerufener Anaemie die Blutbildung fördert. 1926 sahen Minot und Murphy überraschende Resultate bei Kranken mit perniziöser Anaemie und beobachteten auch im Blute dieser Kranken wenige Tage nach Beginn der Leberfütterung einen hohen Anstieg der Zahl der vitalgranulierten Erythrozyten, das, was wir heute Reticulozytenkrise nennen. Minot und Murphy haben das Verdienst, die Lebertherapie bei perniziöser Anaemie entdeckt, die Blutregeneration und den Verlauf und die Höhe der sogenannten Reticulozytenkrise genau studiert zu haben. Riddle gab später eine mathematische Relation zwischen Erythrozytenzahl vor Beginn der Behandlung und der Höhe der Reticulozytenkrise, die sogenannte Riddle'sche Formel, an.

Die 1880 von Ehrlich das erste Mal beschriebenen vitalgranulierten Erythrozyten wurden zuerst 1893 von Askanazy im Blute vermehrt gefunden. 1901 schilderte Jawein die Blutkrise bei einem Fall von perniziöser Anaemie unter Heranziehung der Erythrozyten mit substantia granulafilamentosa, wobei er richtig die diagnostische und prognostische Bedeutung dieser Elemente wertete und sie als Zeichen der Jugend und Regeneration ansprach. Es erschienen dann noch eingehende Arbeiten über Reticulozytenforschung von Dunel (1907), zahlreicher italienischer und einiger französischer Autoren. Die Verfasser erkannten übereinstimmend die regenerative Natur der vitalen Netzstruktur. Nach den grundlegenden Arbeiten von Schilling und Seyfarth wird wohl jetzt allgemein angenommen, daß die vitalgranulierten Zellen den normalen Reifungsprozeß eines jeden Erythrozyten darstellen, und so werden jetzt die Reticulozyten als feinstes Kriterium der Knochenmarkstätigkeit und als Maß der Erythropoese angesprochen. Ein genügend hoher Anstieg ihrer Zahl im Blut bei Perniziosakranken kurz nach Beginn der Behandlung mit Leber garantiert eine gute Regeneration der roten Blutkörperchen.

Deshalb ist es in jedem Falle wichtig zu wissen, ob ein solcher genügender Anstieg der Reticulozytenzahl im Blute erfolgt ist. Aufschluß darüber soll der Riddle'sche Quotient geben.

Wann ist nun im Blute die Zahl der vitalgranulierten Zellen erhöht, wie groß ist sie überhaupt normalerweise? Die erste Angabe über die Reticulozytenzahl beim Normalen stammt von Rosin und Bibergeil, die mit der Methylenblaumethode in etwa jedem 50. Erythrozyten die basophile Substanz fanden, also etwa 20‰ als Normalzahl angaben. 1922 bestimmte Rösingh nach der Methode von Vidal, Abrami und Brulé die Reticulozytenkonzentration im Blute von 30 Normalpersonen und fand Werte von 4 bis 18‰. Ähnliche Zahlen fand auch Engel (1924 und 1926), der nach der Schilling'schen Färbmethode arbeitete. Er gab in seiner ersten Arbeit als Normalzahl 6 bis 14‰ Reticulozyten, in seiner zweiten 5 bis 20‰ an. Seyfarth, der 1927 50 Gesunde untersuchte, gab 1 bis 2‰ als Normalzahl an, wie sie auch Schilling festgelegt hat. Diese Zahl ist auch von andern Autoren übernommen worden. Cohn gab an Hand eines sehr großen Materials 0 bis 4‰ an.

Minot, Murphy und Riddle beobachteten nur eine optimal hohe Reticulozytenkrise bei Kranken mit perniziöser Anaemie, wenn eine genügende — sie nannten es „adequate" — Menge Antiperniziosaprinzips zugeführt wurde. Sie sahen die Krise so regelmäßig bei mit Leber behandelter Biermer'scher Anaemie, daß ihr Auftreten als charakteristisch für perniziöse Anaemie bezeichnet wurde und ein Fehlen der Reticulozyten nach Leberbehandlung Zweifel an der Diagnose aufkommen ließ. Der erste Anstieg der Zahl dieser Zellen im Blute begann bei Zufuhr ausreichender Lebermengen am 2. bis 5., meist am 3. Tage und erreichte am 5. bis 8. Tage sein Maximum. Das stellten Riddle, Minot und Mitarbeiter an Hand von 68 Kranken, die 300 g Leber und mehr täglich oder entsprechende Mengen Extraktes bekamen, fest. Etwas eher trat das Maximum der Krise bei höheren Erythrozytenzahlen vor der Behandlung und bei höherer Leberdosierung auf, wie ebenfalls aus den Statistiken Minot's, Riddle's und ihrer Mitarbeiter hervorgeht. Die Zahl der Reticulozyten sank, nachdem sie ihr Maximum erreicht hatte, wieder ab, um etwa am 10. bis 20. Tage normale Werte zu erlangen. Der Anstieg der Reticulozytenkonzentration geschah schneller als der Abfall, da die vitalgranulierten Zellen 2 Tage im Blute bleiben und allmählich sich dort ansammeln müssen. Es stellte sich heraus, daß der Ablauf und besonders die Höhe der Krise hauptsächlich abhängig war 1. von der Menge der verabreichten Lebersubstanz, wie noch zu

besprechen sein wird und 2. von der Anzahl der Erythrozyten im zirkulierenden Blut vor Beginn der Behandlung. Je weniger rote Blutkörperchen vor der Behandlung, umso höher die zu erwartende Krise. Es war also, das kam in allen Fällen deutlich zum Ausdruck, die Höhe der auf Leberbehandlung folgenden Krise der Menge der im Blute vor der Behandlung vorhandenen Erythrozyten indirekt proportional. Bei mehr als 3,5 Mill. roten Blutkörperchen war keine nennenswerte Reticulozytenausschwemmung auf Leberbehandlung hin mehr zu verzeichnen.

Minot, Cohn, Murphy und Lawson haben nun versucht, die Höhe der Reticulozytenkrise als mathematische Funktion der Menge der im Blute kreisenden roten Blutkörperchen auszudrücken. Sie gingen von der Annahme aus, daß das Anwachsen der Erythrozyten vom Stande vor der Behandlung bis zur Zahl auf der Höhe der Krise allein auf das Anwachsen der vitalgranulierten Zellen zurückzuführen ist und kamen so zu der Gleichung $EpR = Ep - Eo$, worin Ep die Zahl der im Blute kreisenden roten Blutkörperchen zur Zeit des Auftretens des Krisengipfels, R die Reticulozytenkonzentration in $^0/_{00}$ auf der Höhe der Krise und Eo die Erythrozytenzahl vor Beginn der Behandlung darstellen. Ob die Annahme richtig ist, bleibt dahingestellt, denn es könnten auch unreticulierte, reife Erythrozyten ins Blut gelangen, wie das besonders der Fall zu sein scheint, wenn Eo größer als 3,5 ist. Diesem Bedenken gaben auch Minot, Cohn, Alles, Riddle und Salter in ihren Arbeiten übereinstimmend Ausdruck. Aus $EpR = Ep - Eo$ ergab sich:

$$\begin{aligned} Ep - EpR &= Eo \\ Ep\ (1 - R) &= Eo \\ EpR\ (1 - R) &= EoR \\ EpR &= \frac{Eo\,R}{1 - R} \end{aligned}$$

Riddle bewies mittels der Robertson'schen Gleichung für Wachstum und Regeneration, daß diese Formel stimmen muß.

Rein empirisch, an Hand vieler Beobachtungen fand Minot, daß $Ep\,R = 0{,}73 - 0{,}2\,Eo$ ist.

Die nach diesen Gleichungen berechneten Werte stimmten mit den beobachteten gut überein. Das war dann nicht der Fall, wenn unzureichende Lebermengen oder wertlose Präparate verwendet wurden. Ein Nachteil aber bestand darin, daß zur Bestimmung der Größen außer täglichen Reticulozytenzählungen auch noch tägliche Erythrozytenzählungen nötig

waren. Es gelang Riddle 1930 aus den beiden Gleichungen von Minot und Cohn die Größe Ep zu eliminieren, auf diese Weise die Messungen von Ep überflüssig zu machen und so eine mathematische Beziehung zwischen der vor der Behandlung im Blute zirkulierenden Menge der roten Blutkörperchen und der im Laufe der Behandlung auftretenden Höhe der Reticulozytenkrise herzustellen.

$$\frac{EoR}{1-R} = 0{,}73 - 0{,}2\,Eo$$

$$Eo\,R = (1-R)\ (0{,}73 - 0{,}2\,Eo)$$

$$Eo\,R = 0{,}73 - 0{,}2\,Eo - R\ (0{,}73 - 0{,}2\,Eo)$$

$$EoR + R(0{,}73 - 0{,}2\,Eo) = 0{,}73 - 0{,}2\,Eo$$

$$R(Eo + 0{,}73 - 0{,}2\,Eo) = 0{,}73 - 0{,}2\,Eo$$

$$R\ (0{,}8\,Eo + 0{,}73) = 0{,}73 - 0{,}2\,Eo$$

$$R = \frac{0{,}73 - 0{,}2\,Eo}{0{,}73 + 0{,}8\,Eo.}$$

Durch diesen Quotienten läßt sich also aus der Zahl der roten Blutkörperchen vor Beginn der Therapie die optimale Höhe der Krise, die im Laufe der Behandlung zu erwarten ist, berechnen.

Die Autoren machten einige Einschränkungen der Anwendbarkeit der mathematischen Relationen, die im Rahmen dieser Arbeit, für die Beurteilung der Gültigkeit der Riddle'schen Formel für die Fälle von Biermer'scher Anaemie an der Medizinischen Universitätsklinik Breslau von größter Bedeutung sind.

1. Verabreichung ausreichender Lebermengen ist Voraussetzung für die Gültigkeit der Riddle'schen Gleichung. Was verstehen die amerikanischen Autoren nun unter ausreichenden — adequaten — Lebermengen? Der Einfluß der Dosierung der Leber auf die Größe der Reticulozytenkrise ist sorgfältig von Minot, Cohn und Mitarbeitern an 89 Perniziosafällen studiert worden. Auf Grund vieler Beobachtungen an Fällen mit gleichem Eo, denen verschieden große Mengen Leber gegeben wurden, stellten besonders Sturgies und Riddle 1930 fest, daß 250 g Leber oder ein aus 300 g Frischleber hergestellter Extrakt, täglich verabreicht, eine Krise von optimaler Höhe erzeugten. Wenn weniger Leber angewendet wurde, war die Krise klein und proportional der Größe der gegebenen Lebermenge. Größere Mengen vermochten die Krise im allgemeinen nicht zu erhöhen. Nicht in jedem Falle erzeugten 300 g Leber eine optimal hohe Krise. Tägliche Extraktmengen aber, die 500—600 g Frischleber entsprechen, riefen stets eine solche

hervor. Zerfas, der 1931 die Ergebnisse der 89 Fälle Minot's, Cohn's, Murphy's und Lawson's nachprüfte, fand, daß schon aktives Lebermaterial, das 400 g Leber täglich äquivalent war, in allen Fällen eine optimale Krise erzeugte. Meist aber führte ein täglicher Konsum von 300 g Leber keine niedrigere Krise als ein solcher von 600 g herbei. Wenn größere Lebermengen auch nicht die Krise erhöhten, so bewirkten sie doch ein früheres Erscheinen derselben und ein schnelleres Ansteigen der Zahl der vitalgranulierten Zellen im Blut. So fand Minot, daß die Schnelligkeit des Auftretens der Krise proportional der Größe der angewandten Leberdosis ist.

Wurden weniger als 300 g Leber täglich gegeben und legte man an Leber später zu, so erfolgte auf den ersten, entsprechend der niedrigen Dosierung geringen Anstieg der Reticulozytenzahl eine nochmalige, nicht optimal hohe Krise. Diese zweite Krise trat bei Vergrößerung der täglichen Lebermengen nicht auf, wenn von Anfang an ausreichend dosiert wurde.

Daß genügende Mengen des Antiperniziosaprinzips eine optimale, mittels des Riddle'schen Quotienten vorausbestimmbare Höhe der Krise erzeugten, ist von den amerikanischen Autoren so regelmäßig festgestellt worden, daß bei der Betrachtung der beobachteten und der berechneten Höhe der Reticulozytenkrise und Eo bei Anwendung eines neuen Leberpräparates auf dessen Wirksamkeit geschlossen werden konnte. Darin liegt die praktische Bedeutung der Riddle'schen Formel. Eine weitere ergibt sich aus der Beobachtung, daß der Erfolg der Leberbehandlung, ermessen an der Besserung des roten Blutbildes, am größten bei optimal hoher Reticulozytenkrise war.

Man hat immer die Erfahrung gemacht, daß bei unzureichender Leberdosierung nicht ein, sondern mehrere Krisengipfel auftraten und das Profil der Reticulozytenkurve etwas langgestreckter war. Das findet darin seine Erklärung, daß die Reifung der roten Blutkörperchen im Knochenmark langsamer fortschreitet, wenn weniger Leber gegeben wird, und auf diese Weise die vitalgranulierten Zellen in verhältnismäßig längerer Zeit ihren Eintritt in die Blutbahn beenden. Die Schnelligkeit der Reifung hängt also augenscheinlich von der Menge der zugeführten Leber ab. Je mehr Leber, umso schnellere Reifung. Ferner ist regelmäßig bei nicht ausreichender Leberdosierung beobachtet worden, daß die Krise nicht nach 2 bis 5 Tagen auftrat wie bei genügend großen Lebermengen, sondern später. Im allgemeinen mußte man, um eine optimale Krisenhöhe und rechtzeitiges Auftreten der Krise herbeizuführen, etwas höher

bei Fällen mit hohem Eo als bei Fällen mit niedrigem Eo dosieren.

2. Aus dem umfassenden Material, das die amerikanischen Autoren, besonders Minot, Murphy und Stetson, studierten, geht ferner hervor, daß der Leberbehandlung vorausgeschickte oder zu Beginn der Behandlung durchgeführte Bluttransfusionen einen Einfluß auf den Ablauf und die Höhe der Reticulozytenkrise hatten. Besonders Minot stellte fest, daß Fälle, bei denen außer der Leberbehandlung eine oder mehrere Bluttransfusionen durchgeführt worden waren, mit niedrigeren und verzögerteren Krisen antworteten als andere mit gleichem Eo und gleicher Leberbehandlung ohne Bluttransfusionen. Der Autor glaubt, feststellen zu können, daß die Krisen umso niedriger waren und umso protrahierteren Verlauf hatten, je häufiger Blut übertragen wurde. Minot, Murphy und Stetson wollen sogar beobachtet haben, daß die Reticulozytenkrise nach großen, öfter wiederholten Bluttransfusionen gänzlich fehlte. Die Autoren glaubten, daß die Reifung der Zellen nach Übertragung von Blut offenbar langsamer fortschreite und die Reticulozyten infolgedessen längere Zeit brauchten, in den Blutstrom einzutreten, daß das Mark durch wiederholte Transfusionen in seiner Aktivität und regenerativen Kraft scheinbar beeinträcht werde.

3. Ferner konnte man regelmäßig sehen, daß, wenn eine Leberbehandlung im Stadium einer spontanen Remission mit Reticulozytenkrise oder kurz nachher begonnen wurde, kein Anstieg der Zahl der vitalgranulierten Zellen wie gewöhnlich, sondern im Gegenteil ein dauerndes Sinken auf normale Werte erfolgte. Trotzdem ging die Zahl der reifen Erythrozyten in die Höhe. Das zeigt die Ähnlichkeit der Reticulozytenkrise bei spontaner Remision mit der auf Leberbehandlung folgenden Krise; denn es wurde immer beobachtet, daß, wenn bei erhöhter Reticulozytenzahl im Blut, die die Folge einer Leberbehandlung war, erneut Leber verabreicht wurde, kein neuer Anstieg der Zahl der vitalgranulierten Zellen zustande kam, wenn nicht die ursprüngliche Lebermenge unzureichend groß und die darauf antwortende Krise entsprechend niedrig war, so daß bei erneuter Leberbehandlung eine nochmalige Krise von nicht optimaler Höhe eintreten mußte.

Zerfas behauptet, daß mehr als 30‰ Reticulozyten im Blut auf vorausgegangene Leberbehandlung oder Spontanremission in jedem Fall hindeuten. Danach hätte für Fälle mit solchen hohen Reticulozytenwerten vor Beginn der Behandlung der Riddle'schen Quotient keine Anwendungsberechtigung.

4. Des weiteren ist Voraussetzung für die Gültigkeit der Riddle'schen Gleichung, daß während der Reticulozytenkrise mindestens tägliche Zählungen der vitalgranulierten roten Blutkörperchen vorgenommen werden; denn die Konzentration dieser Zellen im Blut kann sich während der Krise binnen eines Tages bis zu 300‰ ändern. Besonders Porter und Irving sahen außerordentlich große tägliche Schwankungen. Sturgies und Riddle stellten in 3 Fällen, in denen sie das rote Blutbild vierstündlich beobachteten, sogar fest, daß sich die Konzentration der vitalgranulierten Zellen im Blut innerhalb von 4 Stunden bis zu 200‰ ändern kann. Murphy zeigte 1932 an einem Fall, daß die Reticulozytenkonzentration auf der Höhe der Krise manchmal im Laufe einer Stunde um 70‰ schwankt. Daß diese starken Änderungen der Reticulozytenkonzentration während der Krise nicht auf unzureichenden Zählungsmethoden beruhen und innerhalb der Fehlergrenzen der Methoden liegen, geht am besten daraus hervor, daß vor oder nach Ablauf der Krise stündliche oder vierstündliche Zählungen zu fast gleichen Ergebnissen führen. Die höchsten Zahlen wurden während der Krise bei Patienten, die im Bett liegen, nachts, gewöhnlich mitternachts, und die niedrigsten am Tage gefunden. Wenn man tägliche Bestimmungen der Reticulozytenkonzentration im Blute vornimmt, dann sollte man das also immer zu ein und derselben Tageszeit tun. Die amerikanischen Autoren haben in allen ihren Beobachtungsfällen täglich zu bestimmter Zeit das Blut untersucht. Nur Sturgies und Riddle haben in 3 Fällen vierstündliche Zählungen gemacht und dabei besonders gute Übereinstimmung mit der Riddle'schen Formel gefunden. Errechnetes und beobachtetes R divergierten nur um 45‰ im schlechtesten Falle. Es ist also unerläßlich, während der Krise mindestens täglich die vitalgranulierten Zellen zu zählen; denn der Gipfel der Krise könnte gerade auf den Tag zu liegen kommen, an dem die Reticulozytenkonzentration im Blute nicht bestimmt worden ist, und die beiden Zählungen vor- und nachher könnten auf- und absteigenden Schenkel der wahren Krise treffen, so daß durch zu seltene Untersuchung des Blutes eine zu niedrige Krise ermittelt wird.

5. Weiterhin konnte man sehen, daß in Fällen, in denen chronische Sepsis oder auch nur leichte Infekte vorlagen, durch die die Wirksamkeit der Leber herabgesetzt wurde, keine optimal hohen Krisen, wie sie nach der Berechnung mit dem Riddle'schen Quotienten zu erwarten gewesen wären, auftraten, sondern wesentlich weniger vitalgranulierte Zellen ge-

zählt wurden. Der Anstieg der Erythrozytenzahlen war dementsprechend in diesen Fällen geringer. Es sind das ganz ähnliche Verhältnisse wie bei einem mit Tuberkulose oder einem sonstigen Infekt komplizierten Diabetes, dessen Stoffwechsellage sich infolge des Infektes auf Insulin schlechter bessert als die eines unkomplizierten, gleichschweren Falles, dem dieselben Insulinmengen gegeben werden. Unbefriedigende Remissionen mit schwacher Reticulozytenreaktion sind auch bei alten Patienten und solchen mit Arteriosklerose vorgekommen, wie Beebis und Lewis 1931 zuerst veröffentlichten.

6. Bei manchen Kranken waren schlechte Resultate bei oraler Lebermedikation zu verzeichnen. Intramuskuläre Injektionen entsprechend dosierter Extrakte erzielten in diesen Fällen später den gewünschten Erfolg. Vielleicht war hier die Ursache der ungenügenden Remission in mangelhafter Resorption der Leber aus dem Darmtrakt zu suchen.

7. Schließlich sind die Fälle von vermeintlicher perniziöser Anaemie zu erwähnen, die auf Leberbehandlung nicht mit einer Reticulozytenkrise antworteten, weil es keine Perniziosafälle waren, sondern andere Erkrankungen unter dem Erscheinungsbild einer Perniziosa, wie Carcinom, Sprue, Dysenterie usw. Völlig fehlende Krise bei ausreichender Lebermedikation macht das Vorliegen einer Biermer'schen Anaemie unwahrscheinlich (Minot, Murphy, Billig, West-Watson, Joung).

Welches klinische Material beweist die Richtigkeit der Riddle'schen Formel? : Riddle hat 1930 bei 68 Perniziosa-Kranken die beobachteten mit den aus Eo mittels der Riddle'schen Formel errechneten Reticulozytenkrisengipfelwerte verglichen und fand, daß nur geringe Unterschiede bestanden. Er trug die bei verschiedenem Eo mit der Riddle'schen Gleichung ermittelten Krisengipfelwerte in ein Koordinatensystem, in dem auf der Abszisse aufsteigendes Eo und auf der Ordinate ansteigendes R abgetragen war, ein. Die Verbindung der erhaltenen Werte stellte eine hyperboloide Kurve dar (Riddle'sche Kurve, s. Abb. am Schlusse dieser Dissertation). Die in dasselbe Koordinatensystem eingezeichneten beobachteten Werte von R wichen von den entsprechenden Kurvenwerten höchstens und nur in wenigen Fällen um 100 bis 200‰ ab. Riddle errechnete dann auch das arrithmetische Mittel der beobachteten Krisengipfelwerte aller Fälle mit annähernd gleichem Eo. Die diese Werte im selben Koordinatensystem verbindende Linie deckte sich fast ganz mit der Riddle'schen Kurve.

Schon Minot, Cohn, Lawson und Murphy hatten 1928 aus den bei 89 Perniziosakranken beobachteten Reticulozytenkrisenmaximalzahlen die Mittelwerte aller Fälle mit annähernd gleichem Eo errechnet. Minot stellte diese graphisch dar, und so ergab sich eine Kurve, die fast ganz mit der Riddle'schen zusammenfällt (Minot'sche Kurve). Sie weicht um höchstens $10^0/_{00}$ von ihr ab.

Zerfas prüfte 1931 die Ergebnisse Minot's und seiner Mitarbeiter nach und stimmte in allem, besonders, was die Höhe der Krise und ihre Abhängigkeit von den verschiedensten Faktoren anlangt, den Feststellungen der genannten Autoren zu. Er machte seine Erfahrungen an 101 Fällen. Er zählte täglich die vitalgranulierten roten Blutkörperchen und eliminierte Fälle mit über $30^0/_{00}$ Reticulozyten im Blut vor der Behandlung, weil er diese hohe Zahl als ein Resultat vorausgegangener Lebertherapie, durchgeführter Bluttransfusionen, komplizierender Faktoren wie infektiöser Prozesse oder als ein Zeichen abklingender spontaner Remission ansah.

Sturgies und Riddle studierten 4 Kranke, von denen sie 3 mit einer einmaligen, 3 000 g Frischleber entsprechenden Extraktdosis und einen nur mit der Hälfte davon behandelten. Sie zählten die Reticulozyten während der Krise vierstündlich in 3 Fällen und zwölfstündlich in einem Falle und registrierten Gipfelwerte, die sich nur unwesentlich von denen mit der Riddle'schen Formel vorausbestimmten unterschieden. In dem Fall, in dem zwölfstündliche Zählungen vorgenommen wurden, war die größte Abweichung von der optimalen Krisenhöhe zu verzeichnen, nämlich $90^0/_{00}$.

In der ersten Medizinischen Klinik der Deutschen Universität in Prag wurden 1934 von Reimann und Fritsch die Ergebnisse der Amerikaner durch 27 mit Leber-Magen-Präparat (LMP) behandelte Fälle von Biermer'scher Anaemie gefestigt. Als Tagesdosis wurde stets eine Menge, die 10 g verdauter Leber entsprach, verwendet. Es waren das etwa 4 bis 4,5 g Trockenpulver oder bei Verabreichung des Präparates in Granularform, „Hepamult", 10 g Maße. Das war die „adequate" Leberdosis Minot's, die etwa 250 bis 300 g Volleber entsprach. Auch in Prag wurde u. a. festgestellt, daß, wenn höher dosiert wurde, zwar ein rascherer aber kein größerer Anstieg der Reticulozytenzahl im Blute erfolgte. War hingegen die verabreichte Lebertagesmenge kleiner als die „adequate" Dosis, dann verlief der Anstieg der Reticulozytenkonzentration verlangsamt und das Maximum wurde nicht nur später erreicht, sondern war auch niedriger als bei Einnahme genügend hoher

Dosen. Die in Prag beobachteten Gipfelwerte der Reticulozytenkrisen wurden zusammen mit der Minot'schen Kurve wieder in ein Koordinatensystem eingetragen. Es ergab sich, daß die Höchstzahlen der Krisenwerte nach Anwendung von LMP im Mittel durchaus mit der Minot'schen Kurve zusammenfielen. Über die optimale, von Minot errechnete Krisenhöhe wichen verhältnismäßig wenige Fälle ab, nicht mehr als 25%.

Wenn man die Variationsbreite, um die in den Fällen der amerikanischen Autoren die beobachteten von den nach der Riddle'schen Formel bestimmten Krisengipfelwerte abwichen, genauer betrachtet, muß man folgendes feststellen: Bei Eo unter 1 lagen die beobachteten Werte von R nicht mehr als $180^0/_{00}$ unterhalb und höchstens $80^0/_{00}$ oberhalb der erwarteten Krisengipfelwerte. Bei Eo 1,0 bis 2,0 höchstens $100^0/_{00}$ unterhalb wie oberhalb und bei Eo 2,0 bis 3,0 im Höchstfalle $50^0/_{00}$ unterhalb und $70^0/_{00}$ oberhalb der Riddle'schen Kurve.

Für Fälle also, deren Krisengipfelwerte sich innerhalb dieser Variationsbreite halten, gilt der Riddle'sche Quotient genau so wie für die, die von den Amerikanern studiert wurden.

Ein Blick auf die Fälle der Breslauer Universitätsklinik mit Perniziöser Anaemie ergibt, daß für ihre Mehrzahl die Riddle'sche Gleichung nicht zutrifft. Die Beobachtungen in Breslau stimmen offenbar nicht mit denen der Amerikaner überein. Trägt man nämlich die beobachteten Krisengipfelwerte der Breslaufälle zusammen mit der die Riddle'sche Gleichung darstellenden Kurve in dasselbe Koordinatensystem ein, dann sieht man, daß sehr viele R-Werte weitab von der Kurve zu liegen kommen, weiter als der angegebenen Variationsbreite von R bei dem von den Amerikanern veröffentlichten Krankenmaterial entspricht (s. graphische Darstellung). In folgendem aber wird gezeigt werden, daß für alle Fälle, in denen R weit entfernt von der Riddle'schen Kurve liegt, der Riddle'sche Quotient nicht gültig ist, weil die Vorbedingungen für seine Anwendbarkeit in diesen Fällen gar nicht gegeben sind, und weil vor allem auch garnicht ursprünglich beabsichtigt war, den nach der Riddle'schen Formel errechenbaren Wert der Reticulozyten zu erreichen. Voraussetzung für die Anwendung der Gleichung ist die Berücksichtigung der oben angeführten 7 Faktoren. In jedem Falle, in dem vorausberechnetes und beobachtetes R stärker von einander abweichen als der erwähnten Variationsbreite entspricht, wird also zu prüfen sein, ob nicht einer oder mehrere der genannten Faktoren die Anwendung der Riddle'schen

Formel verbietet. Eine diesem Zweck genügende Tabelle ist angelegt worden (s. Tabelle).

Stärker von der erwarteten Höhe abweichende Krisengipfelwerte als bei den von den Amerikanern beobachteten Kranken liegen bei folgenden Perniziosafällen der Breslauer Universitätsklinik vor: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 21, 22, 25, 27, 28, 31, 33. Was sind hier im Einzelnen die Ursachen der starken Divergenz von beobachtetem und errechnetem R?

Fall 2: Ob die aufgezeichneten Reticulozytenzahlen in diesem Falle den wahren Verhältnissen entsprechen, ist fraglich; denn während der Krise sind an zwei Tagen keine Zählungen vorgenommen worden. Vielleicht hatte die Zählung, die den höchsten Reticulozytenwert ermittelte, den auf- oder absteigenden Schenkel der wahren Krise getroffen, so daß zu niedrige Werte registriert wurden. Ferner hat sicherlich die der Leberbehandlung vorausgeschickte Bluttransfusion die Höhe der Krise in ungünstigem Sinne beeinflußt. Möglicherweie ist auch das hier injizierte Leberpräparat V. P. 142 nicht wirksam genug gewesen; denn der Verlauf der Reticulozytenkurven auch in den Fällen 15 und 28, in denen das gleiche Präparat benutzt wurde, läßt das vermuten.

Es ist schwer zu beurteilen, ob bei den in Breslau behandelten Kranken immer ausreichende Lebermengen zur Verwendung gelangten; denn die Herstellungsweise der V. P.-Präparate der Firma Promonta, die in fast allen Perniziosafällen der Breslauer Universitätsklinik angewandt wurden, ihre Wirksamkeit und die für ihre Herstellung benutzten Lebermengen sind unbekannt. Die V. P.-Präparate stellten Versuchspräparate dar, die nach besonderen Methoden hergestellt wurden und zur klinischen Prüfung gelangten, da die Einstellung der Leberextrakte nur im klinischen Versuch möglich ist. Auch ist die Eichung im klinischen Versuch besser als die Berechnung der Extrakte nach der Menge des verarbeiteten Ausgangsmaterials.

Fall 3: Die der Leberbehandlung vorausgeschickten beiden Bluttransfusionen haben sich auf die Höhe der Krise anscheinend ungünstig ausgewirkt. Außerdem läßt wohl die Wirkung des hier verwendeten V. P. 82 zu wünschen übrig; denn im Falle 16, in dem es auch benutzt wurde, hat es ebenfalls eine nur mäßig hohe Krise herbeigeführt. Die Krisenhöhe ist dort zwar nicht geringer als bei den von den Amerikanern veröffentlichten Fällen, weicht aber doch ziemlich stark von der nach der Riddle'schen Formel berechneten Höhe ab. In wie-

weit das etwas zu späte Auftreten und der allmähliche Anstieg der Reticulozytenkonzentration im Blute auf die Unzulänglichkeit des Präparates und inwieweit auf die Bluttransfusionen zurückzuführen ist, bleibt dahingestellt.

Fall 4: Zunächst sind in diesem Falle zwei Bluttransfusionen gerade während des Auftretens der Krise durchgeführt worden. Außerdem wurde auch hier wieder an einem Krisentag, an dem eine noch höhere Konzentration der vitalgranulierten Erythrozyten hätte festgestellt werden können, keine Zählung vorgenommen.

Fall 5: Die Konzentration der vitalgranulierten Zellen war zu Beginn der Behandlung im Blute so hoch, daß der Verdacht gerechtfertigt ist, es könnte vor Einleitung der Therapie eine Spontanremission aufgetreten sein. Der verspätete Beginn, die geringe Höhe und der vielgipfliche Verlauf der Krise ist als Folge dieser Remission anzusehen.

Fall 6 und 7: Hier wurden keine Leberbehandlungen durchgeführt. Es konnten daher auch keine Reticulozytenkrisen zustande kommen.

Fall 10: Mehrere Tage nach dem Auftreten des vermeintlichen Krisenmaximums sind die vitalgranulierten Zellen nicht mehr gezählt worden, so daß nicht ausgeschlossen ist, daß während dieser Zeit, wenn fortlaufend tägliche Zählungen stattgefunden hätten, ein weiteres Ansteigen dieser Zellen hätte konstatiert werden können. Die zu Beginn der Behandlung durchgeführten beiden Bluttransfusionen waren sicherlich nicht ohne nachteilige Wirkung auf die Höhe der Krise.

Fall 11: In diesem Falle fiel an einem Krisentage die Zählung der vitalgranulierten roten Blutkörperchen aus. Ein geringer, auf die Anwendung des anscheinend nicht genügend wirksamen V. P. 108 hin auftretender Anstieg der Reticulocytenzahl ging dieser Krise, die erst nach Injektion von Hepatopson forte erfolgte, voraus. R konnte also nicht optimal hoch sein, denn nach den Erfahrungen der amerikanischen Kliniker wird ja die Höhe der Krise durch einen ihr vorausgehenden spontanen oder auf Leberbehandlung hin erfolgenden Anstieg der Reticulozytenzahl in ungünstigem Sinne beeinflußt.

Fall 12: Auf die in diesem Falle verzeichnete Krisenhöhe ist die Riddle'sche Formel vielleicht deshalb nicht zutreffend, weil während der Behandlung eine Bluttransfusion gemacht worden ist. Der Krisengipfelwert liegt jedoch knapp unterhalb der R Werte der von Minot beobachteten Fälle mit

gleichem Eo. Das verspätete, erst nach Injektion von Hepatopson forte Erscheinen der Krise läßt daran denken, daß bis zur schließlichen Anwendung des Hepatopsons forte nicht „adequat" dosiert wurde. Es ist anzunehmen, daß deshalb auch die auftretende Krise nicht optimal hoch war; denn der wirksamen Therapie vorausgehende, zu schwach wirkende Leberbehandlung hat ja wie oben besprochen, eine ungünstige Wirkung auf die Höhe der der erfolgreichen Behandlung antwortenden Krise.

Fall 14: Auch in diesem Falle ist wieder während des Krisenverlaufes die Reticulozytenkonzentration nicht häufig genug bestimmt worden. Außerdem wurde zu Beginn der Behandlung eine Bluttransfusion gemacht. Die Krise trat sehr verspätet und erst nach Anwendung des sehr wirksamen Hepatopsons forte auf, so daß hier ebenfalls angenommen werden kann, daß bis dahin unzureichend dosiert worden ist, was sich ungünstig auf die der wirksamen Behandlung folgende Krise ausgewirkt haben muß. Der Krisengipfel reicht jedoch nahe an den gewünschten Wert heran.

Fall 15: Während der Krisendauer sind wiederum die vitalgranulierten Zellen nicht täglich gezählt worden. Die Reticulozytenkurve nimmt einen sehr protrahierten Verlauf, weil wahrscheinlich die verwendeten Versuchspräparate V. P. 141 und V. P. 142 nicht voll wirksam waren. Für mangelhafte Medikation spricht ganz besonders das nochmalige geringe Ansteigen der Zahl der vitalgranulierten Zellen nach schließlicher Anwendung des stark wirkenden Hepatopsons forte. Auf die geringe Wirksamkeit des V. P. 141 im besonderen lassen Verlauf und Höhe der Reticulozytenkurve des Falles 27 und noch mehr die Tatsache, daß in diesem Fall auf Anwendung von V. P. 142 hin eine nochmalige Krise erfolgte, schließen. Darauf, daß auch V. P. 142 anscheinend zu wenig wirksam ist, deutet auch der Kurvenverlauf der Fälle 2 und 28. Inwieweit in diesen Fällen außerdem die Bluttransfusionen einen Einfluß auf die Krise hatten, läßt sich nicht sagen.

Fall 18: Auch hier weist der langgestreckte Verlauf der Reticulozytenkurve auf unzureichende Medikation hin. Daß das in diesem Falle benützte V. P. 211 b wahrscheinlich nicht genügend wirkte, wird durch die Tatsache gestützt, daß im Falle 21, dem dasselbe Präparat injiziert wurde, ebenfalls eine langgestreckte, vielgipfelige Krise von zwar genügender, aber nicht idealer Höhe erreicht wurde. Die Spontanremission, die in vorliegendem Falle der Leberbehandlung vorausging (Fall 17), wird sicherlich nicht die Hauptursache für die ungenügende

Höhe der Krise gewesen sein; denn die Reticulozyten waren ja bis zu Beginn der Leberbehandlung wieder auf fast normale Werte (40‰) abgesunken. Dennoch ist ihr nachteiliger Einfluß auf die Höhe der Krise nicht zu bestreiten.

Fall 22: Die Ursachen dafür, daß hier die Krise zu niedrig war, sind nicht deutlich erkennbar. Die Anfangsreticulozytenwerte waren verhältnismäßig hoch, so daß anzunehmen ist, daß eine Spontanremission der Behandlung vorausging. Vielleicht war auch noch irgend eine andere, nicht eruierbare Ursache, wie etwa ein leichter Infekt, an der zu niedrigen Krise schuld. Der Krisengipfelwert liegt allerdings nur unwesentlich unter denen der Minot'schen Fälle.

Fall 23: Hier ist ganz klar ersichtlich, daß der Behandlung eine Spontanremission vorausgegangen sein muß, denn die Reticulozytenkonzentration betrug zu Beginn der Behandlung 46‰ und fiel im Laufe des ersten Behandlungstages auf 12‰ ab, ein Zeichen, daß die spontane Krise gerade im Abklingen begriffen war. Die Spontanremission stellt in diesem Falle den Grund für das verspätete Auftreten (Beginn am 10. Tag und Gipfel am 13. Tag) und den mehrgipfeligen Verlauf der Krise dar.

Fall 25: Hier muß ebenfalls vor der Leberbehandlung eine Spontanremission erfolgt sein, denn die Reticulocytenkonzentration betrug zu Beginn der Behandlung 50‰. Als ihre Folge ist hier ebenfalls der mehrgipfelige und protrahierte Verlauf der Krise anzusehen.

Fall 27: Daß die beiden hier verwendeten Präparate V. P. 141 und V. P. 142 unzureichende Wirkung haben, ist bereits gesagt worden. Man kann annehmen, daß auf Anwendung eines voll wirksamen Präparates im vorliegenden Falle eine Krise erfolgt wäre, die die Summe der beiden aufgetretenen Krisen darstellt und so noch gerade eine Höhe erreicht hätte, die an der unteren Grenze der oben besprochenen Variationsbreite läge.

Fall 28: Die erwartete Krisenhöhe ist deshalb nicht beobachtet worden, weil das zu schwach wirkende V. P. 142 Anwendung fand. Der beste Beweis für die schlechte Wirkung von V. P. 142 ist die Tatsache, daß in Fall 15 nach seiner vorausgegangenen Applikation noch eine Krise auf die Injektion des kräftig wirkenden Hepatopsons forte erfolgte. Ferner wird die in vorliegendem Falle zu Beginn der Behandlung durchgeführte Bluttransfusion die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks in dem oben besprochenen Sinne beeinflußt haben.

Schließlich sind auch hier wieder keine täglichen Zählungen der vitalgranulierten Erythrozyten vorgenommen worden.

Fall 31: Was der Grund für das Fehlen der Reticulozytenkrise in diesem Falle sein mag, ist nicht deutlich. Die Zählung der roten Blutkörperchen ergibt zu Beginn wie am Ende der Behandlung 2,25 Mill./mm³. Daß das rote Blutbild durch Leberbehandlung überhaupt nicht aufgebessert wird und nicht einmal eine schwache Krise auftritt, läßt faßt vermuten, daß es sich gar nicht um einen Perniziosafall handelt. Die benutzten Präparate Charge 17 und V. P. 153 sind leider in anderen Fällen nicht versucht worden, so daß man über ihre Wirksamkeit keine Vermutungen äußern kann. Vielleicht liegt auch irgend ein anderer, das Fehlen der Krise verursachender Grund vor, wie etwa vorausgegangene erhebliche spontane Remission, leichter Infekt u. a. m.

Betrachtet man nun die Fälle, auf die die Riddle'sche Formel zutrifft, so fällt auf, daß ihre Krisenhöchstwerte durchschnittlich nicht so weit an die Riddle'sche Kurve reichen, wie die der Minot'schen Fälle. Das genaue Mittel der Reticulozytenkrisengipfelwerte, wie es die amerikanischen Autoren bei ihrem Krankenmaterial errechnet haben, läßt sich bei diesen Fällen nicht feststellen, da ihre Zahl zu gering ist. Die Ursache für die durchschnittlich niedrigeren Krisenhöhen der Breslaufälle ist darin zu sehen, daß die Voraussetzungen für die Gültigkeit der Riddle'schen Formel fast in jedem Falle gefehlt haben. So sind meist keine täglichen Reticulozytenzählungen während der Krise gemacht worden, sehr oft haben Bluttransfusionen die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks beeinflußt, mitunter ging der Leberbehandlung wahrscheinlich eine Spontanremission voraus wie angenommen werden muß, wenn die Reticulozytenkonzentration im Blut zu Beginn der Behandlung sehr hoch war; möglicherweise sind auch nicht immer voll wirksame Präparate benutzt oder die angewendeten Präparate nicht ausreichend dosiert worden oder es lag irgend ein anderer, die Gültigkeit der Riddle'schen Formel einschränkender Faktor vor, wie etwa ein Infekt, Arteriosklerose, hohes Alter. Betont muß noch werden, wie bereits angeführt, daß bei allen erwähnten Fällen vorher niemals Wert darauf gelegt wurde, eine der Riddle'schen Formel entsprechende Reticulozytenkrise zu erhalten, denn im Vordergrund stand in den Breslauer Fällen klinisches Interesse, d. h. die Frage nach der Wirksamkeit des Leberpräparats.

Tabelle.

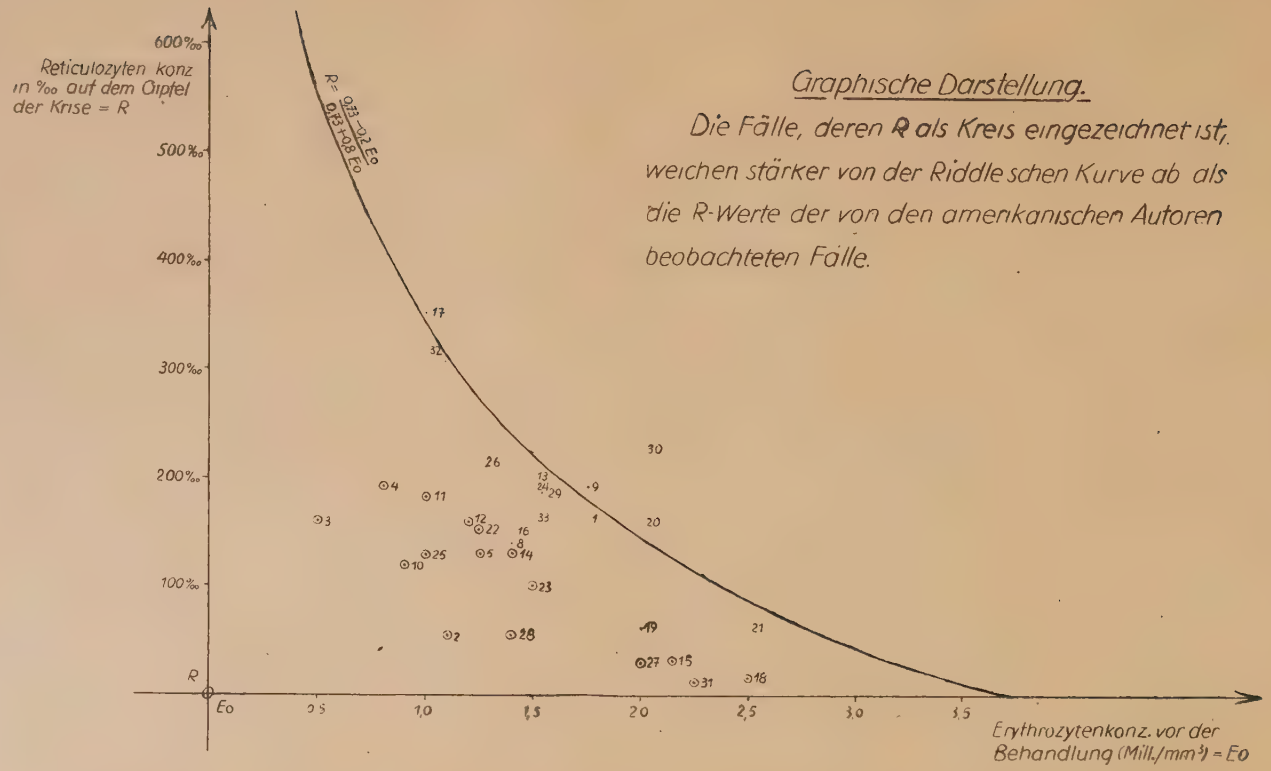
Lfd. Nr.	Namen des Kranken	Reticulozytenkonz. v. d. Beh.	Art der verwendeten Leberpräpar. und ihre Dosierung	E_0	R (beob.)	R (errech.)	Verlauf der Ret.-Krise	Beginn der Krise	Zeitp. des Auftretens des Kris.-gipfels	Häufigkeit der Reticulozyten-Zählungen	Durchgeführte Bluttransfus.	Lfd. Nr.
1.			10 Tage lang Hepatops. 6 cm³ tägl.	1,75	162‰	177‰	mäßig spitzwinkl. Verlauf	5.Tg.	12.Tg.	Tägliche Reticulozytenzählg. währ. d. Krise.	keine	1.
2.			9 Tage lang V.P. 142 6 cm³ täglich. Nach abgeklungen. Krise 8 Tage lang V P. 142 6 cm³ tägl.	1,1	56‰	318‰	mäßig spitzwinkl. Verlauf	2.Tg.	4.Tg.	Keine tgl. Zählungen während der Krise.	Vor d. Behandl. eine Bluttransfusion	2.
			Darauf folgt eine ganz niedrige Krise.									
3.	Schmidt	4‰	8 Tage lang V.P. 82 6 cm³ tgl. Nach eintägiger Pause V.P. 82 2 cm³ tgl. etc.	0,5	160‰	553‰	mäßig spitzwinkl. Verlauf	6.Tg.	9.Tg.	Keine tgl. Reticulozytenzählg. währ. d. Krise.	2 Bluttr. v. Beginn der Beh.	3.
4.	Arlt	6‰	1 Tg. lg. 6 cm³ Hepatops.	0,8	196‰	416‰	Während d. Transfusion. sinkt die Ret.-Konz.v. 190 auf 46‰	3.Tg.	6Tg	Keine tgl. Ret.-Zählungen während der Krise.	z.Zt.d.Krise 2 Bluttr. (am 6. und 7. Tg.)	4.
5.	Franke	60‰	8 Tg. lg. V.P. 144b 6 cm³ tgl. Dann 3 Tage Pause. Dann 8 Tg. lg. V.P. 130 6 cm³ tgl.	1,25	128‰	276‰	Protrahierter u. vielgipfl. Verlauf	14.Tg.	17.Tg.	Tgl. Zähl. der Ret. während d. Krise.	keine	5.
6.	Franke (3 Mon. später)	48‰	Keine Lebermedik.				Keine ausgesprochene Reticulozytenkrise.				mehrere Bluttr.	6.
7.	Engler		Dieser Fall wurde mit Ferro 66 behandelt. Es trat keine Reticulo.-Krise auf.								keine	7.

8.	Giebel	6‰	6 Tg. lg. V.P. 99/2 6 cm³ tgl. 1 Tg. V.P. 71 ½ cm³ i. v. 2 Tg. Pause. 3 Tg. lg. V.P. 133 6 cm³ tgl. 1 Tg. Pause. 3 Tg. lg. V.P. 134 6 cm³, 3 cm³, 3 cm³. 2 Tg. Pause. 1 Tg. V. P. 134 6 cm³. 2 Tg. Pause. 8 Tg. lg. V.P. 134 6 cm³ täglich.	1,4	140‰	243‰	protroliert (2 aufeinanfolgende Zacken)	18.Tg.	27.Tg.	Keine tgl. Reticulozytenzählg. währ. d. Krise.	1Bluttransfusion am 14. Tg.	8.
9.			3 Tg. lg. V.P. 130 6 cm³ tgl.	1,75	190‰	177‰	spitzwinkl.	5.Tg.	9.Tg.	Keine tgl. Ret.-Zähl. w. d. Krise.	keine	9.
10.	Seling	10‰	20 Tg. lg. 2×4 cm³ tgl. Charge 170. Dann 10 Tg. lg. 1×4cm³Charge 170.	0,9	120‰	378‰	steil ansteig., langs. abfall. Schenkel	6.Tg.	8.Tg.	Keine tgl. Zähl. währ. d. Krise.	zu Beginn der Krise 2 Bluttr.	10.
11.	Schuman	4‰	5 Tg. lg. V. P. 108 6 cm³ tgl. Dann 1 Tg. Hepatop. forte 6 cm³, 1 Tg. 4 cm³. 8 Tg. Pause. 1 Tg. 3×1 Teelöffel Hepamult. 1 Tg. Hepatops. forte 8 cm³.	ganz geringer Anstieg der Reticulozyten-konzentr. geht der eigentl. Krise voraus (ohne deutl. Beg. u. Höhepunkt)						Keine tgl. Reticulozytenzählg. währ. d. Krise.	keine	11.
				1,0	182‰	344‰	spitzwinkl.	10.Tg.	12.Tg.			
12.	Marke	6‰	3×2 Eßlöffel Duodenalschl. 7 Tg. lg. Dann V.P. 74 6 cm³ tgl. 7 Tg. lg. Dann 1 Tg. 2 cm³ Hepatops. forte.	1,2	162‰	290‰	spitzwinkl.	14.Tg.	19.Tg.	Tgl. Zähl. währ. der Krise.	am 8. Tg. der Beh. 1 Bluttr.	12.
13.	Becker	10‰	7 Tg. lg. V. P. 69 6 cm³ tgl. Dann 6 Tg. lg. 3×2 Eßlöffel Duodenalschl Dann 6 Tg. lg. V.P. 109 6 cm³ tgl. Dann 1 Tg. Hepatops. forte 2 cm³.	1,5	200‰	222‰	spitzwinkl.	21.Tg.	24.Tg.	Während der Krise tgl. Ret.-Zählung.	am 13. Behandlungstag 1 Bluttransfus.	13.

Lfd. Nr.	Namen des Kranken	Reticulozytenkonz. n. d. Beh.	Art der verwendeten Leberpräpar. und ihre Dosierung	E_0	R (beob.)	R (errech.)	Verlauf der Ret.-Krise	Beginn der Krise	Zeitp. des Auftretens des Kris.-gipfels	Häufigkeit der Reticulozyten-Zählung	Durchgeführte Bluttransfus.	Lfd. Nr.
14.	Hartwich	6‰	7 Tg. lg. 3×2 Eßl. Duodenalschl. Dann V.P. 110 6 cm³ tgl. 5 Tg. lg. 1 Tg. 2 cm³ Hepatops. forte.	1,4	128‰	243‰	spitzwinkl.	17.Tg.	18.Tg.	Keine tgl. Reticulozytenzählg. währ. d. Krise.	am 2. Behandlungstag 1 Bluttransfus.	14.
15.			3 Tg. lg. V.P. 141 6 cm³ tgl. 2 Tg. Pause. 7 Tg. lg. V.P. 142 6 cm³ tgl. 6 Tg. Pause. 3 Tg. Hepatops. 6 cm³ tgl.	2,15	30‰	123‰	protrahiert	3.Tg.	12.Tg.	Keine tgl. Reticulozytenzählg. währ. d. Krise. Auf die Medikation von Hepatops. forte erforte folgt eine niedrige Krise ohne deutl. Beginn und Gipfel.	keine	15.
16.	Kuhn	0‰	3×2 Eßl. Duodenalschleimhaut tägl. 7 Tg. lg. Dann 3 Tg. V. P. 82 6 cm³ tgl.	1,4	150‰	243‰	spitzwinkl.	10.Tg.	13.Tg.	Keine tgl. Reticulozytenzählg. währ. d. Krise.	keine	16.
17.	Linke	10‰	Keinerl. Behandl.	1,0	350‰	344‰	spitzwinkl. Krise bei Spontanremission			Währ. d. Krise tgl. Ret.-Zähl.	keine	17.
18.	Linke (derselbe Kranke etwas später)	4‰	6 Tg. lg. V.P. 211b 6 cm³ tgl.	2,5	18‰	84‰	langgestr., vielgipflig	4.Tg.	5.Tg.	Währ. d. Krise tgl. Ret.-Zähl.	keine	18.
19.	Lindenthal	46‰	10 Tg. lg. V.P. 217 6 cm³ tgl. Dann Pause.	2,0	38‰	142‰	langgestr., vielgipflig	2.Tg.	5.Tg.	Währ. d. Krise keine tgl. Ret.-Zählungen.	keine	19.
		6‰	Dann 8 Tg. lg. V.P. 191 6 cm³ tgl.	2,0	60‰	142‰	spitzwinkl.	8.Tg.	10.Tg.			

20.	Friedrich	30‰ 6 Tg. lg. V. P. 191 6 cm³ tgl.	1,5	114‰	222‰	spitzwinkl.	5.Tg.	7.Tg.	Währ. d. Krise keine keine tgl. Zähl.		20.
		20‰ Später noch einmal 6 Tg. lg. Hepatops. forte 6 cm³ tgl.	2,0	160‰	142‰	spitzwinkl.	5.Tg.	9.Tg.			
21.	Runge	10‰ 6 Tg. lg. tgl. 6 cm³ V. P. 211b.	2,5	32‰	83‰	sehr protrahiert	5.Tg	7.Tg.	Währ. d. Krise keine keine tgl. Ret.-Zählungen.		21.
22.	Ausche	15‰ 5 Tg. lg. Hepatops. u. darauf 5 Tg. lg. V. P. 191 6 cm³ tgl.	1,25	154‰	275‰	spitzwinkl.	2.Tg.	6.Tg.	Währ. d. Krise keine tgl. Ret.-Zähl.		22.
23.	Kottawsky	46‰ 7 Tg. lg. Hepatops. V.P. 152 tgl. 6 cm³.	1,5	100‰	222‰	2 aufeinanderfolgende spitzwinkl. Ret.-Krisenzacken	10.Tg.	13.Tg.	Währ. d. Krise keine tgl. Ret.-Zähl.		23.
24.	Wanske	15‰ 5 Tg. lg. Hepatops. V.P. 217 6 cm³ tgl.	1,5	190‰	222‰	spitzwinkl.	20.Tg.	22.Tg.	Währ. d. Krise keine keine tgl. Ret.-Zählungen.		24.
25.		50‰ 1 Tg. lg. 2 cm³ Präp. Dr. R., 1 Tg. 6 cm³ V. P. 69. 10 Tg. Pause. 8 Tg. lg. V.P. 69 6 cm³ tgl. 5 Tg. V.P. 71 6 cm³ tgl. Dann Cu u. Fe-Behandl.	1,0	130‰	344‰	mehrgipflig, protrahiert. Kein deutl. Beginn und kein deutlicher Gipfel der Krise.			Währ. d. Krise keine keine tgl. Ret.-Zählungen.		25.
26.	Lorenz	48‰ 9 Tg. lg. V.P. 144b 6 cm³ tgl. u. 8 Tg. lg. V.P. 130 6 cm³ täglich.	1,25	216‰	275‰	spitzwinkl.	16.Tg.	19.Tg.	Währ. d. Krise keine keine tgl. Ret.-Zählungen.		26.
27.	Prasse	3 Tg. lg. V.P. 141 6‰ 6 cm³ tgl. 6 Tg. lg. V. P. 142 6 cm³ tgl.	2,0	—	142‰	Gang geringer Anstieg der Ret.-Konz. ohne deutl. Beginn u. Gipfel.			Währ. d. Krise keine keine tgl. Zähl. der Reticulozyt.		27.
		3 Tg. lg. He-patops. forte 6 cm³ tgl.	2,0	28‰	142‰	sehr protrahiert	6.Tg.	8.Tg.			
		3 Tg. lg. He-patops. forte 6 cm³ täglich.	2,5 2,5	2‰ 4‰	84‰ 84‰	— —	— —	— —			

Lfd. Nr.	Namen des Kranken	Reticulozytenkonz. n. d. Beh.	Art der verwendeten Leberpräpar. und ihre Dosierung	E_0	R (beob.)	R (errech.)	Verlauf der Ret.-Krise	Beginn der Krise	Zeitp des Auftretens des Kris.-gipfels	Häufigkeit der Reticulozyten-Zählung	Durchgeführte Bluttransfus.	Lfd. Nr.
28.	Pietrowsky	2‰	9 Tg. lg. V.P. 142 6 cm³ tgl.	1,4	56‰	243‰	protrahiert	2.Tg.	3.Tg.	Keine tgl. Ret.-Zähl. währ. der Krise.	1 Bluttr. v. der Beh.	28.
29.	Weske	20‰	3 Tg. lg. V.P. 130 6 cm³ tgl.	1,57	190‰	210‰	spitzwinkl.	5.Tg.	9.Tg.	Keine tgl. Zähl.	keine	29.
30.	Friedrich	6‰	5 Tg. lg. Hepatops. V.P. 152 6 cm³ tgl. Dann 4 Tg. lg. Hepatops. Charge 198 4 cm³ tgl. Schließl. Campolon.	2,0	228‰	142‰	spitzwinkl.	17.Tg.	22.Tg.	Keine tgl. Ret.-Zähl. währ. der Krise.	keine	30.
31.	Gonschor	10‰	5 Tg. lg. Hepatops. V.P. 153 6 cm³ tgl. Nach 4 Tg. 3 Tg. tgl. Hepatops. Charge Nr. 17 4 cm³ tgl.	2,25	14‰	110‰	Keine Krise mit Beginn und Gipfel.	deutl.		Keine tgl. Ret.-Zählungen.	keine	31.
32.	Hellmann	10‰	5 Tg. lg. Hepatops. Charge Nr. 198 6 cm³ tgl.	1,0	168‰	345‰	spitzwinkl.	5.Tg.	6.Tg.	Tgl. Ret.-Zähl. währ. d. Krise.	keine	32.
		66‰	Hepatops. V.P. 191 6 cm³ tgl. 8 Tg. lg.	1,0	320‰	345‰	spitzwinkl.	4.Tg.	7.Tg.	dto. Auf spätere Verabreichung von anderen Chargen des Hepatops. nochmaliges aber geringeres Ansteigen der Ret.-Konz. in Blut.		
33.	Drobig	10‰	10 Tg. lg. Hepatops. 6 cm³ tgl. (V. P. 191).	1,5	162‰	222‰	nicht sehr spitzwinkl.	5.Tg.	12.Tg.	Keine tgl. Ret.-Zähl. währ. der Krise.	keine	33.



Graphische Darstellung.

Die Fälle, deren R als Kreis eingezeichnet ist, weichen stärker von der Riddle schen Kurve ab als die R-Werte der von den amerikanischen Autoren beobachteten Fälle.

Zusammenfassung.

Die Riddle'sche Formel wird kurz entwickelt und die ihre Gültigkeit einschränkenden Faktoren werden angeführt. Es wird dann das die Richtigkeit der Riddle'schen Gleichung beweisende Krankenmaterial besprochen. Schließlich wird gezeigt, aus welchen Gründen die Formel auf die meisten in Breslau beobachteten Fälle von perniziöser Anaemie nicht zutrifft.

Zum Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. Dr. Ammon für die freundliche Überlassung des Themas und des nötigen Materials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Aßmann: Beiträge zur Frage der Blutregulation. Verhdl. 45. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. 1933, 113.
2. Connery, Goldwater: Parenteral use of liver extract in treatment of pernicious anemia. Journal of the American medical Association. 98 (1932).
3. Czerny, Kraus, Müller, Pfaundler u. a.: Ergebnisse der inneren Medizin und der Kinderheilkunde. 1934, Bd. 47, S. 461. Julius Springer, Berlin.
4. Davidson, L. S. P.: Observation on intramuscul. liverextract therapy in the treatment of pernic. anemia. Brit. med. J. 1932, Nr. 3710, 269.
5. Davidson and J. G. Mc Crie: The phenomenon of reticulation and the alteration in size of the red blood corpuscles after liver therapy. Lancet 1928 II, 1017.
6. Heath and G. A. Daland: The live of reticulocytes. Arch. int. Med. 1930.
7. Heilmeyer, L.: Zur Physiologie und Pathologie der Erythrozytenregulation. Verh. 45. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. 1933, 113.
8. Heilmeyer u. R. Westhäuser: Reifungsstudien an überlebenden Reticulozyten in vitro und ihre Bedeutung für die Schätzung der täglichen Hb-Produktion in vivo. Z. klin. Med. 121, 361 (1932).
9. Jawein, G.: Zur Frage über den Ursprung und die Bedeutung der basophilen Körnchen und der polychromatophilen Degeneration in den roten Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. XXXVIII. 35. 1901.
10. Istomanova: Klinische Beobachtung über vitalgranulierte Erythrozyten bei schweren Anaemieen. Dtsch. Arch. klin. Med. 153.
11. Mc Crie, D., J., G., and Gulland: Treatment of pern. anemia with liver and liver extract. Lancet 1928, 1171.
12. Milton, H., Conner, M. D.: The Treatment of pern. Anemia with an aqueaus extract of liver. Arch. of internat. med. (45) 1930, I.
13. Minot, G., R.: The importance of treatment of pern. anemia on a quantitative basis. J. americ. med. Assoc. 99, 1906 (1932).
14. Minot, E. J. Cohn, W. Murphy and H. A. Lawson: Treatment of pern. anemia with liver extract. Effects upon the production of immature and mature red blood cells. Amer. J. med. Sci. 175, 599 (1928).
15. Minot and Murphy: Treatment of pern. anemia by a special diet. J. amer. med. Assoc. 87, 470 (1926).
16. Minot and Murphy: A diet rich in liver. in the treatment of pern. anemia. J. amer. med. Assoc. 89, 759 (1927).
17. Minot, Murphy and R. P. Stetson: The response of the reticulocytes to liver therapy, particulary in pern. anemia. Amer. J. med. Sci. 175, 581 (1928).

18. Murphy, W. P.: The parenteral use of liver extract in pern. anemia. J. amer. med. Assoc. 98, 1051 (1932).
19. Murphy, W. P.: Maintenance of normal blood in pern. anemia by means of intramusculare injections of a solution of licer-extract. Americ. J. med. Sci. 186, 271 (1933).
20. Porter, W. B. and Irving: Reticulocytosis produced by liver extract. Arch. int. Med. 44, 502 (1929).
21. Reimann und Fritsch, (Prag): Zur Therapie der perniziösen Anaemie. (Ref. nach: Klin. Wschr. 1934, Nr. 26, S. 351).
22. Riddle, M. C.: Pernicious anemia. Arch. int. Med. 46, 417 (1930).
23. Riddle and C. C. Sturgies: The affect of single massive dosis of liver extract on patients with pern. anemia. Amer. J. Med. Sci. 180, 1 (1930).
24. Schilling, V.: Praktische Blutlehre. 1931. Gustav Fischer, Jena.
25. Seyfarth, C.: Erfahrungen mit der Behandlung der perniziösen Anaemie durch Leberdiät. Dtsch. Arch. klin. Med. 159, 93 (1928).
26. Trachenberg, F.: Reticulozytenstudien. I. Fol. haemat. (Lpz.) 46, 1 (1932).
27. Walterhöfer, G., H. Pfeuge, J. Neuburger: Über einen Fall von Biermer'scher Anaemie mit schwerer Lebererkrankung. Bemerkungen zur Pathogenese der Recidive. Dtsch. Arch. kl. Med. 159 (1928).
28. Zerfas, L. G.: Liver extract for pern. anemia. Blood changes during the first mounth. Rep. of one hundred and one cases. Arch. int. Med. 47 (1931).

Lebenslauf.

Am 28. November 1911 wurde ich als Sohn des damaligen Lehres Fritz Pelz und seiner Ehefrau Elsbeth, geborene Riegner, in Breslau geboren. Nach Erlangung des Reifezeugnisses der Deutschen Oberschule in Brieg studierte ich während der vorklinischen Semester an den Universitäten Freiburg i. Br., Halle a. S. und Rostock. Nachdem ich in Rostock die ärztliche Vorprüfung bestanden hatte, widmete ich mich dem klinischen Studium an der Universität Breslau, wo ich am 18. Dezember 1937 die medizinische Staatsprüfung bestand. Während des praktischen Jahres war ich auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Prenzlau und an den Heil- und Pflegeanstalten Leubus (Schlesien) und Eberswalde (Brandenburg) tätig.

Volker Pelz.